Lane Medical Library

STANFORD UNIVERSITY
JUN
1
1939
LIBRARY

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Stellvertretender Vorstand: *Professor Dr. A. Poehlmann*

Untersuchungen über den Lipoidstoffwechsel bei Lichen-ruber-Kranken

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von

Herbert Bietendüfel
München

München 1936

Buchdruckerei Otto Boeck, München 9, Immergrünstrasse 2

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. C. Moncorps

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Tag der mündlichen Prüfung:
21. Dezember 1937

Schon Hebra bezeichnet den Lichen ruber als eine »merkwürdige und rätselhafte Erkrankung« und auch heute noch müssen wir gestehen, dass wir über die Ursache der »roten Schwindflechte« nicht recht viel mehr wissen.

Betrachten wir die Patienten, die an dieser Krankheit leiden, so können wir eine Bevorzugung eines bestimmten Konstitutionstyps nicht feststellen. V. Zumbusch und andere Autoren glauben ein Überwiegen der Intelektuellen feststellen zu können. Meist werden Individuen in den mittleren Jahren zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr befallen, doch kommt der Lichen ruber in jedem Alter vor. So hat Kaposi sogar einmal bei einem acht monatlichen Kinde einen Lichen ruber planus diagnostizieren können. Männer werden von dieser Dermatose häufiger befallen als Frauen und zwar findet man diese Erkrankung öfter bei besser situierten, als bei armen Leuten. Die letztgenannte Tatsache könnte unser Augenmerk auf diätische Faktoren lenken, die bei der Entstehung des Lichen ruber eine Rolle spielen könnten. Dieser Punkt soll später noch näher erörtert werden.

Alle nur irgendwie möglichen exogenen und endogenen Faktoren, die für die Entstehung einer Hautkrankheit in Frage kommen können, wurden für den Lichen ruber schon verantwortlich gemacht. Auch gleichzeitig mit dieser Dermatose schon vorgekommene Erkrankungen wie Gicht, Diabetes mellitus, Saturnismus, perniciöse Anaemie, Lues u.a. hat man mit dem Exanthem in genetische Verbindung zu bringen versucht, ohne dass dafür stichhaltige Beweise

erbracht werden konnten. Heute stehen vor allem a) eine parasitäre, b) eine toxische, c) eine hereditäre, d) eine diathetische und e) eine neurogene Theorie zur Diskussion. Diese Theorien sollen in Folgendem eine kurze Darlegung finden.

a) Parasitäre Theorie

Mikrobeneinflüsse sind auf die verschiedenste Weise in Betracht gezogen worden, seit Lassar behauptete, in den Lymphräumen der Kutis der Lichen-ruber-Papeln, stäbchenförmige Bakterien gefunden zu haben. Auch in neuerer Zeit finden sich in der Literatur Angaben über Bakterienfunde bei Lichen ruber.

So wollen Jakob und Helmbold bei Lichen ruber planus einen gram-negativen Bazillus kulturell isoliert haben, der bei Impfung am Menschen typische Lichen-ruber-Papeln erzeugen soll und der auch in der Impfpapel angeblich wieder nachzuweisen sei. Eine Bestätigung dieses Befundes ist in der Literatur nicht zu finden.

Auch die Tuberkulose wurde schon für die Ursache des Lichen ruber angesehen. So berichtet Milian, dass bei einigen seiner Lichen-ruber-Kranken die Tuberkulinreaktion positiv ausgefallen ist und er weist gleichzeitig auf die Ähnlichkeit mancher Lichenformen mit tuberkulösen Hauterscheinungen hin. Zu derselben Ansicht neigen auch Pessans, Juan und Negri, die vor Kurzem Lichen-planus-Material auf Petragnani-Nährböden verimpften und eine Kultur säurefester Bazillen erhielten, die intravenös verimpft einen Affen nach 21 Tagen unter dem Bilde einer Miliartuberkulose ad exitum brachten. Dieses Ergebnis ist kein Beweis für die tuberkulöse Natur des Lichen ruber, denn es ist bis jetzt von Niemandem bestätigt worden und es ist durchaus möglich, dass dieses Ergebnis einer mangelhaften Technik zu verdanken ist.

Zur Klärung der Frage des Lichen ruber als Infektionskrankheit haben in letzter Zeit auch Pautrier und Bezecny Überimpfungsversuche angestellt. Pautrier verimpfte Aufschwemmungen

von Lichenpapeln und Liquor von Lichen-planus-Kranken in das Gehirn und Rückenmark von Affen und Kaninchen. Diese Versuche waren jedoch ergebnislos. Bezecny versuchte die intracorneale Impfung mit Lichen-ruber-planus-Effloreszenzen an Kaninchen. Diese bekamen Hautveränderungen in Form von urticariellen Erythemen mit Alopecie und Neigung zu Blutungen. Nach Übertragung erythematöser Hautstückchen in die Hornhaut eines anderen Tieres, erkrankte dieses nach etwa zehn Tagen mit roten, schuppenden Herden am Stamm. Diese Erscheinungen heilten jedoch rasch ab. Seltsamerweise traten diese Hautveränderungen nur bei bestimmten Kaninchenrassen und immer nur während der Wintermonate auf. Somit konnte auch Bezecny die infektiöse Natur des Lichen ruber nicht beweisen.

Der Lichen ruber bei Eheleuten wie ihn Brocq, Morel-Lavallée, Linser, Galewsky, Cohn, Feldmann, Weiss, Spillmann, Rosenthal u. a. gesehen haben, würde durchaus für die Möglichkeit eines mikroben Ursprungs dieser Hautkrankheit sprechen, wenn auch die Zahl dieser Fälle als sicheres Argument für die Übertragbarkeit dieser Krankheit zu gering ist.

Kyrle, auch Anhänger der infektiösen Natur des Lichen ruber, hat im Gegensatz zu der Ansicht vieler anderer (Riecke, Sabouraud, Török) gezeigt, dass die ersten histologischen Veränderungen in der Epidermis stattfinden. Nach Unna sprechen die histologischen Modifikationen zu Gunsten eines infektiösen Keimes. Lipschütz kam auf Grund seiner histologischen Untersuchungen zu der Ansicht, dass der Lichen ruber von einem »dermotropen« Virus verursacht wird, welcher insbesondere das Mikrozentrum bestimmter Zellen affiziert. Diese »Zentrocyten« wie Lipschütz diese pathologischen Zentren nannte, finden sich zwar regelmässig bei Lichen ruber planus, aber auch bei anderen Hautkrankheiten und haben, wie Olin nachweisen konnte, nichts mit einem dermotropen Virus zu tun.

Ein weiterer Stützpunkt der infektiösen Theorie ist das häufig beobachtete erstmalige Erscheinen von Lichen-ruber-Papeln an Stellen, wo Kontinuitätstrennungen der Haut, resp. Operationen, stattgefunden haben. Auch das Auftreten der Dermatose nach Insektenstichen, wie es Little, Beatty, Scherber, Ormsby, Lamprecht und Roederer gesehen haben, und das Auftreten eines Lichen-ruber-Exanthems an Körperstellen, die besonderen Reizungen ausgesetzt sind, scheinen für die infektiöse Ursache der Dermatose zu sprechen.

Chipmann, Leslie-Roberts und Ewen führen den Lichen ruber auf die sogenannte »focal infektion« besonders auf Herdinfektionen an Tonsillen und Zähnen zurück, denn sie sahen öfter Heilungen nach Tonsillektomien und Zahnextraktionen. Diese Heilungserfolge sind allerdings bis jetzt noch nicht nachgeprüft worden.

Auch eine Reihe klinischer Merkmale wie Lymphdrüsenschwellungen, (Bettmann, Isaac, Jadassohn, Lipp, Little, Pontoppidan) Milztumoren, Beginn der Krankheit mit einer einzelnen Papel, die exzentrische Vergrösserung der Lichenherde bei zentraler Involution, die manchmal beobachtete corymbiforme Anordnung der Lichenelemente weisen besonders nachdrücklich auf die infektiöse Natur der Erkrankung hin. Man hat auch versucht die therapeutischen Resultate mit Arsen und Salvarsan für diese Aetiologie zu benützen.

Solange die experimentelle Übertragung des Lichen ruber nicht einwandfrei gelungen ist, kann man ihn nicht als Infektionskrankheit bezeichnen.

b) Toxische Theorie

Tommasoli fasst den Lichen ruber als eine Autotoxikose auf, doch fehlen auch für diese Auffassung bis jetzt noch sichere Beweise. Häufig findet man in der Literatur Angaben über das Auftreten von

Lichen-ruber-artigen Exanthemen nach Verabreichung von Schwermetallsalzen. Solche Erscheinungen wurden nach Salvarsan- und Bismogenolkuren, nach Novarsenobenzol, aber auch nach anorganischem Arsen, wie nach Sol. arsen. Fowleri, auch nach Dürkheimer Maxquelle, nach Goldpräparaten wie Myoral, Allochrysin, Solganal A. u. B. und nach Chryalbininjektionen beobachtet. Gougerot und Blum berichten von Lichen-ruber-ähnlichen Hauterscheinungen nach Verabreichung des kupreinsauren Chininderivates »Emetin«. Zu diesen Lichen-ruber-artigen Exanthemen äussert sich Wirz wie folgt: »Es liegt kein Grund vor, nach neuen Erklärungsmöglichkeiten für die nur scheinbare Häufung der sogenannten lichenoiden Salvarsanexantheme zu suchen. Ein Teil dieser, und zwar der grössere ist in Wirklichkeit nicht lichenoid, sondern polymorph, mit wenigen lichenoiden Anteilen ausgestattet, ein anderer Teil stellt Kombinationsformen von echtem Lichen ruber mit Lues oder Salvarsanschädigung dar und nur der dritte und kleinste Teil zeigt solche lichenoide Formen, die zu Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Diagnose »echter Lichen« oder lichenoides toxisches Exanthem Anlass geben können«.

In all den oben genannten Fällen dürfte es sich also nicht um echten Lichen ruber, sondern um ein toxisches Exanthem handeln, sodass eine Toxikose als ätiologisches Moment für den Lichen ruber wohl nicht in Erwägung gezogen werden darf.

c) Hereditäre Theorie

Kaposi war der Ansicht, dass der Lichen ruber »weder hereditär noch übertragbar« sei. Später häuften sich in der Literatur die Mitteilungen von Lichen ruber familiaris und von Lichen ruber bei Blutsverwandten. So konnte Galewsky schon über 31 familiäre und über 26 Fälle bei Blutsverwandten berichten. Joseph sah bei drei Generationen einen hypertrophischen Lichen ruber. Vonkennel berichtet von einem Lichen ruber verrucosus bei Vater und

Sohn und bemerkt dazu, dass der Lichen ruber dominanten Erbgang mit gleichen Lokalisationsstellen zeigt. Zinsser gibt für seine Klinik die Heredität bei Lichen ruber auf 64 % an. Veiel stellt am Schluss seiner Arbeit »Lichen ruber planus als Familienerkrankung« folgende These auf: »Es gibt ohne Zweifel Familien, in denen eine gewisse hereditäre Disposition für Lichen ruber planus zu konstatieren ist, das Wort »Disposition« hiebei im weitesten Sinne gefasst.«

Mit dieser These ist jedoch für die Aetiologie des Lichen ruber nicht viel gewonnen, denn wir wissen damit noch lange nicht, worin diese Disposition besteht, ob in einem abnorm reizbaren Nervensystem, in Stoffwechselanomalien oder in einer in der Haut selbst gelegenen Eigenschaft, auf die verschiedensten inneren oder lokalen Reize morphologisch eindeutig im Sinne eines Lichen ruber zu reagieren. Bei den zehn Lichen-ruber-Fällen, die ich nach dieser Richtung hin befragt habe, konnte ich keine Anhaltspunkte für die Heredität dieser Dermatose finden. Es ist jedoch durchaus möglich, dass die Disposition zum Lichen ruber vererbt ist.

d) Diathetische Theorie

Šamberger glaubt, dass der Lichen ruber durch eine »hyperkeratotische Diathese« bedingt ist, die in einer Vermehrung der Vitalität der Epidermiszellen besteht. Diese Diathese kann angeboren oder erworben sein. Nach Šamberger würde sich bei Individuen mit dieser Diathese jede papulöse, entzündliche oder nicht entzündliche Hautkrankheit als Lichen ruber zeigen. Dieser Lichen ruber ist aber nach der Ansicht dieses Autoren am häufigsten ein Ekzem, eine Urticaria, oder möglicherweise eine Neurodermitis, deren klinisches Bild durch die hyperkeratotische Diathese bis zur Unkenntlichkeit verwischt ist.

Buschke hält den Lichen ruber auch für eine unspezifische Dermatose und meint, »er ist eine bestimmte auf einer Konstitution beruhende Reaktionsform der Haut, die besonders leicht auf den

homöopathischen Reiz der Arsenmedikamentation anspricht, aber auch auf andere Reize nur wenige charakteristische Effloreszenzen entwickeln kann«.

Auch diese diathetischen Theorien reichen nicht zur Erklärung aller Lichen-ruber-Fälle aus. So ist z. B. die Existenz des Lichen ruber und der Psoriasis beim gleichen Patienten, wie das Kaposi, Schütz, Little, Pezzoli, Neumann, Wirz u. a. beobachtet haben, mit einer diathetischen Theorie allein nicht zu erklären, denn bei einer congenitalen oder erworbenen hyperkeratotischen Diathese (Šamberger) oder Lichendisposition (Buschke) dürfte die Haut auf innere oder lokale Reize immer nur mit einem lichenoiden Exanthem, aber nicht auch gleichzeitig mit einer Psoriasis antworten.

e) Neurogene Theorie

Zu den ältesten und auch heute noch am meisten vertretenen Theorien über den Ursprung des Lichen ruber gehört die neurogene Theorie. Unter ihren Verteidigern finden wir Namen wie Amicis, Besnier, Defilé, C. Fox, Jaquet, Pinkus, Favera, Makkenzie, Hutchinson, Köbner, Morris, Polotebnoff, Unna, Pautrier, u.a.. Viele Autoren sind der Meinung, dass die an Lichen ruber Erkrankten meist Menschen mit empfindlichen Nervensystem sind. Ein zweiter Stützpunkt der neurogenen Theorie ist der häufig beobachtete Ausbruch eines Lichen im Anschluss an Erschütterungen des Nervensystems, besonders seelische Erregungen. Dafür sprechen auch die therapeutischen Erfolge mit Hypnose, wie sie Kartamischew und Aknowbjan bei Lichen-ruber-planus-Kranken hatte. Auch Ramel berichtet von einem Fall von psychoanalytischer Heilung bei einer Lichen-ruber-kranken Fachärztin für Psychiatrie. Köbner und Smith bringen den Lichen ruber mit nervösen Erschöpfungen der Genitalsphäre und starken uterinen Blutungen in Zusammenhang. Eine Anzahl von Autoren weisen auf die gleichzeitig mit dem Lichen ruber vorgekommenen Nerven-

krankheiten verschiedenster Art hin. Ein Hauptargument für diese Theorie sind jene Lichen=ruber=Fälle, die dem Verlauf bestimmter Nervenbahnen folgen (Head'sche Zone, Langer'sche und Voigt'sche Linien). Als weitere Stütze für den nervösen Ursprung der Krank=heit gilt der manchmal sehr starke Juckreiz, der mit unter schon vor dem Auftreten anatomischer Veränderungen an der Epidermis beob=achtet wurde. Andere Autoren geben an, dass vor dem Ausbruch, oder nach der Heilung des Lichen ruber oft eine Urticaria besteht und dass man häufig eine erhöhte Reizbarkeit der vasomotorischen Nerven der Haut feststellen kann. Nicht zuletzt werden die thera=peutischen Erfolge mit Lumbalpunktion und der vor allem von Pautrier angewandten Rückenmarks= resp. Sympatikusbestrah=lung als Stützpunkt für diese Theorie angesehen.

Brooke, Neisser, Jadassohn, Petges u.a. konnten un=ter ihren Lichen=Kranken ein bemerkenswertes Hervortreten nervö=ser Menschen nicht feststellen. Jadassohn lehnt den Lichen ruber als eine nur auf nervöser Disposition gegründeten Krankheit ab, denn in diesem Falle müssten die Rezidive eigentlich häufiger sein, da die Disposition ja fortbesteht und Reize vom Nervensystem kaum fernzuhalten sind. Rezidive bei einem vollständig ausgeheilten Li=chen ruber sind aber nicht häufig. Auch unter den von mir beobach=teten Fällen fand sich nur ein Patient, der ein ausgesprochener Neu=rastheniker war und so in die neurogene Theorie passen würde. Die übrigen Patienten waren alle kräftige und gesunde Menschen. Ich bin der Ansicht, dass psychische Erregungen und Nervosität auch deshalb für die Entstehung des Lichen ruber nicht verantwort=lich gemacht werden können, weil die Zahl der an Lichen ruber Erkrankten während des Krieges in Deutschland abgenommen hat, obwohl der Weltkrieg die grösste Belastung für das Nervensystem und die Psyche der Bevölkerung darstellte. In der Nachkriegszeit kann man eine deutliche Zunahme dieser Dermatose feststellen, wie das aus der folgenden von Krewer zusammengestellten Statistik

von Lichen-ruber-Fällen aus dem Material der Haut-Poliklinik der Charité zu Berlin hervorgeht.

1. IV. — 31. III.	1914—1918	1919—1923	1924—1928
Lichen ruber planus	224	364	378
Frequenz der Klinik	84192	109199	75958
In % ausgedrückt	0,26 %	0,33 %	0,49 %

Bei der Betrachtung dieses Resultates drängt sich uns die Frage auf, ob nicht der während des Weltkrieges in Deutschland beobachtete Rückgang des Lichen ruber eine Folge mangelnder Fleisch- und Fettzufuhr war. Dieser diätische Faktor könnte auch das oben erwähnte gehäufte Vorkommen des Lichen ruber in den besser situierten Kreisen erklären. In dieser Hinsicht ähnelt der Lichen ruber der Psoriasis vulgaris. Auch für diese Dermatose wurde von verschiedenen Autoren ein Rückgang in der Häufigkeit ihres Auftretens während des Weltkrieges beobachtet. Die Frage, ob für die Psoriasis und den Lichen ruber nicht die gleichen pathologisch-physiologischen Verhältnisse ursächlich zugrunde liegen, erscheint um so mehr gerechtfertigt, als nach Sabouraud das Zusammenvorkommen der Dermatosen nicht selten ist. Solche Fälle wurden von Arndt, Baum, Brauer, Finger, Hess, Kaposi, La Mensa, Little, Maerz, Neumann, Pezzoli, Rosenthal, Rostenberg, Schütz, Wirz, Nicolas und Rousset, Gougerot, Burnier und Milbradt berichtet.

Nun sind wir in den letzten Jahren durch die Untersuchungen von Grütz und Bürger dem Psoriasisproblem bedeutend näher gekommen. Diese beiden Autoren stellten den Fettstoffwechsel in den Mittelpunkt ihrer Forschungen. Ausgangspunkt und unmittelbare Veranlassung dafür waren histologische Beobachtungen bei einem Fall von Hautxanthomatose mit gleichzeitigem Vorhandensein einer Psoriasis. Die histologischen Untersuchungen der Psoriasisherde ergab einen starken Lipoidreichtum der Kapillaren des Papillarkörpers der Haut. Gleichzeitig liess sich ein Einströmen der Lipoidstoffe aus dem Papillarkörper durch die Interzellularspalten in die Epidermis beobachten. Da ausserdem die Psoriasisschuppen, wie das schon früher Unna und Linser nachgewiesen haben, besonders hohen Cholesteringehalt besitzen, wurde der Fett- und Cholesterinstoffwechsel der Psoriatiker eingehend untersucht. Diese Untersuchungen ergaben, dass eine Lipoidstoffwechselstörung vorliegt und dass man die Psoriasis zur gleichen Gruppe rechnen kann wie die Xanthomatosen, die Schüller-Christian'sche Krankheit, die Niemann-Pick'sche Krankheit und den Morbus Gaucher.

Die oben erwähnten Parallelen des Lichen ruber mit der Psoriasis veranlassten uns in der Anlehnungan die Arbeiten von Grütz und Bürger den Cholesterinstoffwechsel bei Lichen ruber zu untersuchen. Histologisch liess sich allerdings in den Lichen-Effloreszenzen, wie später noch näher erörtert werden soll, keine Lipoideinlagerung in die Epidermis nachweisen.

Übersicht über das Cholesterinproblem

Die Ursache vieler Dermatosen konnte durch rein morphologische Untersuchungen der Haut in vielen Fällen nicht geklärt werden. Bei den innigen Wechselbeziehungen der Haut mit dem Gesamtorganismus ist es daher nur natürlich, dass man den Stoffwechsel zum Ausgangspunkt der Untersuchungen bei den Dermatosen mit unbekannter Aetiologie machte. Der Cholesterinstoffwechsel gewann für die Dermatologie erst an Interesse, als vor etwa 20 Jahren die Xanthomatosen als cutane Manifestationen einer Lipoidstoffwechselstörung erkannt wurden. Es ist nicht möglich an dieser Stelle eine umfassende Übersicht über das Cholesterinproblem zu geben. Ich möchte mich daher darauf beschränken, die wichtigsten Daten des Cholesterinstoffwechsels anzuführen.

Den Forschungen von Windaus verdanken wir die Struktur dieses hochmolekularen Alkohols. Das Gerüst besteht aus einer terpenartigen Verkettung von drei Benzolringen mit einem Fünferring, an dem sich eine aliphatische Seitenkette von 8 C-Atomen befindet. In der Struktur lässt sich eine Doppelbindung und eine tertiäre Alkoholgruppe nachweisen. Diese Alkoholgruppe ermöglicht die Esterbildung mit Fettsäuren und die Doppelbindung macht die Überführung des Cholesterins in einen gesättigten und damit beständigeren Kohlenwasserstoff möglich.

Man war lange der Ansicht, dass das Cholesterin zu den rein exogenen Bausteinen des Organismus zu zählen sei. Jedoch kann nach den neuesten Versuchen von Beumer, Thannhauser, Jenke, Schaber und Schönheimer mit Sicherheit angenommen werden, dass der tierische Organismus die Fähigkeit hat, Cholesterin zu synthetisieren, sodass der Cholesterinbestand des Men-

schen unabhängig von der Nahrungszufuhr ist. Nach den Angaben von Fox und Gardner, werden im menschlichen Organismus täglich etwa 0,3 Gramm Cholesterin gebildet. Über die Bildungsstätte des Cholesterins ist man sich noch unklar. Nedzwedsky und Alexandry glaubten die Nebenniere als Ort der Synthese annehmen zu können, denn nach ihren Untersuchungen zeigt das in dieses Organ eintretende Blut einen niedrigeren Cholesterinspiegel als das austretende Blut. Nach den Untersuchungen von Wacker Hueck und Stepp kommt jedoch eine Synthese in der Nebenniere nicht in Frage, denn sie konnten nach Nebennierenexstirpationen ein Ansteigen des Cholesterins beobachten. Die Nebenniere ist also nur ein intermediäres Depotorgan im Dienste des Cholesterinumsatzes.

Während wir wissen, dass die Fette wegen ihres hohen Gehaltes an verfügbarer chemischer Energie, eine Hauptquelle für die Energieleistung des Körpers darstellen, sind wir uns über die Bedeutung der Sterine noch nicht ganz im klaren. Eine Hauptrolle spielt das Cholesterin und seine Ester wohl als Bestandteil der Zellgrenzschicht und damit für die osmotischen Verhältnisse im Gewebe. Durch seine reaktionsfähige Alkoholgruppe hat das Cholesterin auch entgiftende Eigenschaften für die hämolytisch wirkenden Saponine wie z.B. für das Kopragift. Für den Energiestoffwechsel spielt das Cholesterin wahrscheinlich keine Rolle, denn es ist fraglich, ob der Organismus überhaupt die Fähigkeit hat Cholesterin abzubauen und damit Energie frei werden zu lassen. Es ist zwar ein Oxydationsprodukt des Cholesterins in den Organen gefunden worden, aber bei diesem Oxycholesterin dürfte es sich nach den Arbeiten von Beumer um eine sekundäre Oxydation im Laboratorium handeln. Dagegen findet man regelmässig in den Organen das Reduktionsprodukt des Cholesterins, das Dihydrocholesterin, aber nie sein Isomeres, das Koprosterin. Schönheimer stellte fest, dass bei einer Hypercholesterinämie die Cholesterinkonzentration im

Blut durch Pflanzendiät (pflanzliche Sterine werden nicht resorbiert) zurückgeht, ohne dass im Kot eine Vermehrung des Cholesterins auftritt. Daraus den Schluss zu ziehen, dass das Cholesterin im intermediären Stoffwechsel abgebaut werden kann ist solange nicht berechtigt, bis nicht die Abbauprodukte des Cholesterins nachgewiesen sind. Die Ausscheidung des Cholesterins erfolgt nach Salomon, Sperry, Thannhauser und Jenke durch die Galle und den Darm. Auch durch die Haut und ihre Drüsen, durch das Sputum, sowie bei der Laktaktion verlassen grössere Mengen von Cholesterin den Körper. Der Urin ist normalerweise frei von Cholesterin. Die mit dem Kot den Körper verlassenden Sterine bestehen nur zum geringen Teil aus reinem Cholesterin, zum grössten Teil aus Koprosterin.

Störungen des Fett- und Cholesterinstoffwechsels werden, wie beim Kohlehydratstoffwechsel am zweckmässigsten mittels langfristiger Belastungsmethoden festgestellt. Aus diesem Grunde führte ich bei meinen Lichen-ruber-Kranken eine Fett- und Cholesterinbelastung durch.

Versuch:

1.) Untersuchungspersonen

A) Lichen-ruber-Kranke:

Untersucht wurden fünf Patienten. Es wurde besonders darauf geachtet, dass diese weder klinisch noch anamnestisch Anzeichen für eine Leberschädigung aufwiesen. Bei der klinischen Untersuchung beschränkte ich mich auf die perkutorische nnd palpatorische Untersuchung der Leber und auf die qualitative Harnanalyse. Diese Untersuchungen sind notwendig, da bei Leberschädigung oder nach Salvarsankuren der Lipoidstoffwechsel gestört ist. Ich bin mir jedoch wohl bewusst, dass durch die von mir verwendeten Untersuchungsmethoden nur ganz grobe pathologische Veränderungen der Leber aufgedeckt werden können. Die Patienten hatten ein Alter von 25 bis 57 Jahren.

B) Normalfälle:

Die Normalwerte wurden durch Belastung eines an Gonorrhoe erkrankten Patienten, ferner eines Kollegen und mir selbst gefunden. Auch diese drei Kontrollpersonen boten keinen Hinweis für eine Leberschädigung. Diese Versuchspersonen standen im Alter von 22—23 Jahren.

2.) Versuchsanordnung

Die Versuchspersonen bekamen am Tage vor der Belastung eine fettarme Diät. Die letzte Mahlzeit wurde 12 Stunden vor der ersten Blutabnahme verabreicht. Am Untersuchungstag erhielten sie, nachdem ihnen 20 ccm Blut nüchtern abgenommen worden waren, das von Bürger angegebene Probefrühstück, bestehend aus 5 g Cholesterin in 100 g warmem Olivenöl gelöst. Eine solche Zusammensetzung ist erforderlich, denn Cholesterin wird nur resorbiert, wenn es mit Begleitfetten eingenommen wird. Vier und acht Stunden nach dem Oel- Cholesterintrunk wurden den Untersuchungspersonen wieder 20 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen. Die nächsten Blutabnahmen erfolgten 24 und 48 Stunden nach dem Belastungstrunk in nüchternem Zustande. Am Belastungstag und den darauffolgenden Tagen bekamen die Versuchspersonen genau dieselbe Kost, wie am Tage vor dem Probefrühstück. Die Stühle vom Vortag und vom Belastungstag, die durch Tierkohle abgegrenzt wurden, wurden gesammelt, um die Cholesterinausscheidung im Kot untersuchen zu können.

3.) Untersuchungsmethode

Um das Serum zu gewinnen wird das abgenommene Blut zentrifugiert. Von dem Serum saugt man 5 ccm mit einer Vollpipette auf und tropft es unter ständigem Umschütteln in einen mit etwa 100 ccm Bloor'scher Lösung (3 Teile absoluter Alkohol und 1 Teil Aether) gefüllten Erlenmeyerkolben. Das Serum fällt in Form von feinen weissen Flocken aus. Diese Suspension lässt man unter zeitweisem Umschütteln 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und filtriert den Extrakt durch ein Faltenfilter. Das im Filter zurückbleibende Präzipitat prüft man mit der Burchhard-Liebermann'schen Probe auf Cholesterinfreiheit. Dann füllt man das Filtrat mit Bloor'scher Lösung auf 200 ccm auf und mischt es gut durch. Je 25 ccm dieser Lösung genügen für die Doppelbestimmungen des freien Cholesterins, des Gesamtcholesterins und der Fettsäuren. Die restlichen 50 ccm der Extraktionsflüssigkeit werden zu unter Umständen notwendigen Nachuntersuchungen aufgehoben.

Cholesterinbestimmungen

Die Cholesterinuntersuchungen wurden nach der von Manke angegebenen gravimetrischen Methode vorgenommen.

Freies Cholesterin

Je 25 ccm des Extraktionsgutes werden zur Doppelbestimmung auf einer Heizplatte auf 2 ccm eingeengt und in noch heissem Zustand mit

Tabelle 1 **Einzelwerte der Blutanalysen bei den Kontrollen vor und nach Fettbelastung**

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Blutentnahme	Cholesterin				Fettsäuren
						Frei mg%	Verestert mg%	Gesamt mg%	Ester %	mg%
1	W.X.	22	♂	Gonorrhoe	nüchtern	52	120	172	69	290,00
					n. Belast.:					
					4 Std.	48	128	176	72	286,00
					8 „	60	100	160	63	336,00
					24 „	48	100	148	68	261,00
					48 „	48	112	160	70	303,00
2	B.H.	23	♂	Gesund	nüchtern	60	84	144	58	298,00
					n. Belast.:					
					4 Std.	60	84	144	58	342,00
					8 „	60	84	144	58	397,00
					24 „	36	100	136	73	308,00
					48 „	52	100	152	66	224,00
3	H.K.	23	♂	Gesund	nüchtern	36	100	136	73	318,00
					n. Belast.:					
					4 Std.	32	120	152	79	301,00
					8 „	40	88	128	72	428,00
					24 „	40	112	152	73	279,00
					48 „	40	96	136	70	318,00

1,5 ccm einer 1%igen alhoholischen Digitoninlösung versetzt. Nach kurzer Zeit fällt das Cholesterindigitonid in Form feinster Kristalle aus. Dieser Nieder-

Tabelle 2 **Einzelwerte der Blutanalysen bei Lichen-ruber-Kranken vor und nach Fettbelastung**

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Blutentnahme	Cholesterin Frei mg%	Cholesterin Verestert mg%	Cholesterin Gesamt mg%	Cholesterin Ester %	Fettsäuren mg%
1	B.J.	35	♂	Lichen ruber planus	nüchtern	68	100	168	59	628,88
					n. Belast.:					
					4 Std.	68	136	204	67	590,00
					8 „	76	140	216	65	710,00
					24 „	76	100	176	57	442,20
					48 „	68	124	192	65	546,40
2	E.L.	47	♂	Lichen ruber verrucosus	nüchtern	56	96	152	59	323,32
					n. Belast.:					
					4 Std.	64	92	156	59	608,80
					8 „	60	100	160	62	315,52
					24 „	48	96	144	67	288,88
					48 „	56	80	136	59	341,11
3	F.J.	25	♂	Lichen ruber planus	nüchtern	68	92	160	58	369,00
					n. Belast.:					
					4 Std.	48	100	148	68	627,60
					8 „	70	45	115	39	515,27
					24 „	64	20	84	24	431,08
					48 „	.	.	.	.	.
4	P.M.	53	♂	Lichen ruber planus	nüchtern	72	104	176	59	453,20
					n. Belast.:					
					4 Std.	72	104	176	59	542,00
					8 „	72	96	168	57	517,76
					24 „	56	120	176	68	453,20
					48 „	68	92	160	58	444,00
5	W.J.	57	♂	Lichen ruber planus	nüchtern	76	164	240	68	528,00
					n. Belast.:					
					4 Std.	76	176	252	69	671,00
					8 „	76	124	200	64	739,00
					24 „	60	152	212	72	360,00
					48 „	64	136	200	68	483,00

Tabelle 3 **Mittelwerte der Cholesterin- und Fettsäurenkonzentrati**
im Nüchternserum und n

Versuchspersonen	Zeitpunkt der Blutabnahme	Freies Cholesterin in mg% M	μ	μM	V	Verestertes Cholesterin in mg% M	μ	μM	V
5 Patienten im Alter von 25 – 57 Jahren	nüchtern	68.00	± 4.80	± 0.13	7.06	111.20	± 21.12	± 0.22	19.0
	n. Belast.: 4 Std.	65.60	± 7.68	± 0.13	11.70	121.60	± 27.52	± 0.24	22.6
	8 „	70.80	± 4.64	± 0.14	6.6	101.00	± 24.80	± 0.20	24.6
	24 „	60.80	± 7.36	± 0.12	12.1	97.60	± 31.68	± 0.19	32.5
	48 „	64.00	± 4.00	± 0.13	6.3	108.00	± 22.00	± 0.22	20.4
3 Gesunde im Alter von 22 – 23 Jahren	nüchtern	49.33	± 8.89	± 0.16	18.0	101.33	± 12.44	± 0.33	12.3
	n. Belast.: 4 Std.	46.67	± 9.77	± 0.16	20.9	110.67	± 17.78	± 0.36	16.1
	8 „	53.33	± 8.89	± 0.17	16.7	90.67	± 6.22	± 0.30	6.9
	24 „	41.33	± 4.44	± 0.14	10.7	104.00	± 5.33	± 0.35	5.1
	48 „	46.67	± 4.44	± 0.16	9.5	102.67	± 6.22	± 0.34	6.1

Erklärung der Abk

$$M = \text{Mittelwert} = \frac{\text{Summe aller Bestimmungen.}}{n}$$

n = Anzahl der untersuchten Fälle.

$$\mu = \text{Streuung} = \frac{\text{Summe d. Einzelbest. v. Mittelwert M.}}{n}$$

schlag wird durch kleine Schott'sche Glasfrittenfilter abgenutscht, mit 90%-igem eisgekühltem Aceton nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Der 4. Teil des gewogenen Wertes entspricht der Cholesterinmenge in der angewandten Serummenge.

Gesamtcholesterin

Wie bei der Bestimmung des freien Cholesterins werden 25 ccm des Extraktionsgutes auf der Heizplatte erhitzt, jedoch nur solange, bis der Aether verdampft ist. Den Rest lässt man unter Zusatz von 1 ccm 80 %iger Kalilauge 3 Stunden im Rückflusskühler verseifen und neutralisiert dann die Flüssigkeit mit Salzsäurealkohol (hergestellt durch Sättigung von absolutem Alkohol mit Chlorwasserstoff), wobei man Phenolphthalein als Indikator verwendet. Zu der so entstandenen Suspension gibt man einige Kubikzentimeter Aether und filtriert sie dann nach Absetzen des Niederschlages durch ein Faltenfilter. Das klare Filtrat engt man nun wieder auf der Heizplatte ein und verfährt wie beim freien Cholesterin.

Gesamtfettsäuren

Die quantitative Analyse der Fettsäuren wurden nach der nach Bloor modifizierten, titrimetrischen Methode von Bang vorgenommen.

Je 25 ccm des Extraktionsgutes werden mit 2 ccm Natriumäthylatlösung versetzt und am Wasserbad solange verseift, bis eine leicht gelblich gefärbte, ölige Flüssigkeit zurückbleibt. Diesen Flüssigkeitsrest entfernt man im heissem Luftstrom. Der so entstandene Rückstand wird mit 2 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt, leicht angewärmt und dann mit 25 ccm Petroläther extrahiert. 10 ccm dieses Petrolätherauszuges gibt man in einen Sendtnerkolben mit eingeschliffenem Glasstopfen und lässt den Extrakt verdampfen. Den letzten Flüssigkeitsrest nimmt man wieder im heissen Luftstrom weg. Das Gefäss zeigt nun einen weisslichen Beschlag. Nun gibt man 5 ccm Silberbichromatschwefelsäure und dann 3 ccm Natriumbichromatlösung zu, erhitzt diese Flüssigkeit 5 Minuten bei 125 Grad Celsius im Trokkenschrank bei leicht verschlossenem Kolben und dann 15 Minuten bei fest verschlossenem Kolben. Zu diesem heissen Gemisch gibt man 75 ccm kaltes destilliertes Wasser, gibt nach Abkühlung 10 ccm einer 10 %igen Jodkaliumlösung zu und titriert mit normaler Natriumthiosulfatlösung gegen Stärkelösung als Indikator. Die verbrauchte Natriumthiosulfatmenge zieht man von der beim gleichzeitig gemachten Leerversuch verbrauchten Menge

ab, und berechnet sodann daraus die Gesamtfettsäuren, nachdem der dem Gesamtcholesterinwert entsprechende Reduktionswert von der Differenz ebenfalls abgezogen worden ist.

Besprechung der Analysenergebnisse

a) Gesamtcholesterin

1.) Normalfälle

Der Gesamtcholesteringehalt liegt im Nüchternserum zwischen 136 und 172 mg% (Vgl. Tabelle 1). Der daraus berechnete Mittelwert von 150,66 mg%, (vgl. Tabelle 3) mit einem $\mu = 14{,}22$ und einem $V = 9{,}4$ zeigt eine relativ geringe Streuung, d.h. die mit der Manke-schen Digitoninfällungsmethode gefundenen Einzelwerte für 100 ccm Nüchternserum setzen sich aus einem ziemlich homogenen Zahlenmaterial zusammen. Vergleichen wir unsere Werte mit denen von anderen Autoren mit zuverlässigen Methoden gefundenen Werten für das Gesamtcholesterin (Nishimura: 144—186 mg%, Rosen, Jsadore und Krasnow: 171 mg%, Gardner und Gainsborough: ♂170 mg%, ♀ 153 mg%, Bürger und Habs: 110—180 mg%, Schaaf: 121—189 mg%, Thannhauser: 100—200 mg%), so sehen wir, dass unsere Werte innerhalb der normalen Schwankungsbreite liegen. In der Resorptionsperiode, vier Stunden nach der Belastung, erreicht der Cholesteringehalt des Serums sein Maximum. Die Konzentrationsteigerung beträgt 4%.

Dieses Resultat steht in grossem Gegensatz zu den von Bürger gefundenen Werten, der bei Gesunden vier Stunden nach der Belastung konstant eine alimentäre Hypercholesterinämie mit einer Gesamtcholesterinsteigerung von 53% feststellte. Bürger und Löffler schliessen sogar aus einem geringeren Anstieg des Cholesterins in der Resorptionsperiode auf eine Störung des Cholesterinstoff-

wechsels. Dieser Schluss dürfte nicht berechtigt sein, denn auch Snapper, Parisel und Barreda konnten das konstante Auftreten einer alimentären Hypercholesterinämie beim Stoffwechselgesunden während der Belastung nicht bestätigen. Auch Schaaf und Obtulowicz fanden in ihrer letzten Arbeit »Lipoidstoffwechsel und Psoriasis« für den Normalen die Hypercholesterinämie vier Stunden nach dem Öl-Cholesterintrunk nicht vor. Bei ihren Normalfällen stieg das Cholesterin im Mittel nur um 1%. Bei der Durchsicht der oben genannten Arbeit kann man einwenden, dass die beiden Forscher bei der Auswahl ihrer Normalfälle nicht besonders kritisch waren, denn unter ihnen fanden sich Patienten mit akutem, chronischem und universellem Ekzem, mit Acrodermatitis athrophicans, Ulcus cruris und Seborrhoea capitis. Schalten wir diese zweifelhaften Fälle in dieser Arbeit aus und berechnen aus den einwandfreien Patienten die Konzentrationskurve in der Belastung, so erhalten wir etwas niederere Werte, der Verlauf der Kurven bleibt jedoch derselbe. Wir müssen also annehmen, dass es für Stoffwechselgesunde mehrere Typen von Konzentrationskurven gibt und dürfen aus einer Abweichung von der sogenannten »Normalkurve« keine Fett- oder Lipoidstoffwechselstörung diagnostizieren.

Nachdem beim Gesunden das Cholesterin nach vier Stunden sein Maximum erreicht hat, fällt die Konzentration leicht ab, unterschreitet nach 24 Stunden den Ausgangswert um 3% und zeigt nach 48 Stunden annähernd dieselbe Konzentration, wie das Nüchternserum vor der Belastung. Dieser Konzentrationskurvenverlauf ist also durchaus normal.

2.) Lichen-ruber-Kranke

Der Mittelwert des Gesamtcholesteringehaltes für 100 ccm Nüchternserum berechnet sich bei meinen Patienten auf 179,20 mg (vgl. Tabelle 3), wobei die Streuung und der Variationskoeffizient zwar etwas grösser als bei den Normalfällen, aber doch noch verhält-

nismässig gering ist. Auch dieser Mittelwert liegt noch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite, wenn auch ziemlich an der oberen Grenze. Bei einem Patienten (vgl. Tabelle 2, Fall 5) zeigte sich allerdings eine Hypercholesterinämie. Bloch und Schaaf haben jedoch in letzter Zeit gezeigt, dass der Nachweis einer Hypercholesterinämie an sich nicht viel bedeutet, wenn auch die anderen Lipoidkomponenten proportional erhöht sind. Der Grund für die allgemein höhere Cholesterinkonzentration dürfte in dem höheren Alter der Patienten, im Vergleich zu den Gesunden zu suchen sein, denn nach den von Bürger durchgeführten systematischen Untersuchungen über den Gesamtlipoidgehalt im Normalserum, steigen die einzelnen Lipoidfraktionen einschliesslich des Cholesterins und der Phophatide mit dem Alter an. So können z. B. Menschen, die über 70 Jahre alt sind schon erhebliche Abweichungen von der Norm zeigen, selbst wenn kein pathologischer Befund zu erheben ist. Vier Stunden nach der Belastung steigt bei den Lichen-Kranken die Konzentration wie bei den Kontrollen um 4 %, unterschreitet 24 Stunden nach dem Probefrühstück den ersten Nüchternwert um 12 % und ist 48 Stunden nach der Belastung noch 4 % unter dem Ausgangswert. Dieser Kurvenverlauf deckt sich also ziemlich mit dem bei den Kontrollen.

b) Cholesterinester

1.) Normalfälle

Es ist eine bekannte Tatsache, dass beim Stoffwechselgesunden sowohl im normalen, als auch im Zustande der Belastung die quantitative Verteilung der einzelnen Lipoidfraktionen ziemlich konstant ist. Schaaf ist der Ansicht, dass dafür ein oder mehrere beherrschende Regulationsmechanismen bestehen, deren Sitz er in der Leber vermutet. Unter physiologischen Verhältnissen beträgt der Esteranteil immer zwischen 60 und 80 % des Gesamtcholesterins. Wenn eine Fettstoffwechselstörung besteht, zeigt sich das am sicher-

sten in einer Verschiebung dieses Verhältnisses und zwar meist in einer Verminderung des Esteranteils. Bei den von mir untersuchten Gesunden schwankt der Cholesterinesterprozentsatz zwischen 63 und 71 % (vgl. Tabelle 3) und zeigt somit nichts anormales.

2.) Lichen-ruber-Fälle

Auch bei der Bestimmung des Esteranteils bei den Lichen-Kranken, konnte ich abgesehen von einem Patienten (vgl. Tabelle 2, Fall 3), keine pathologischen Verhältnisse aufdecken. Die Esterquote bleibt ziemlich konstant. Sie schwankt zwischen 59 und 65 % (vgl. Tabelle 3). Diese Schwankung ist also sogar geringer, als bei den Normalfällen.

c) Gesamtfettsäuren

Das Nahrungsfett wird im Darm durch Fermente (Lipase oder Steapsin) in seine Bausteine in Glyzerin und Fettsäuren (Palmitin-, Stearin- und Ölsäure) gespalten. Glyzerin wird als wasserlöslicher Alkohol ohne weiteres resorbiert. Die Fettsäuren sind jedoch nicht wasserlöslich und müssen daher erst durch die im Pankreassaft reichlich vorhandenen Natriumsalze in die wasserlöslichen Seifen umgewandelt werden. Aber auch diese Seifen sind schlecht resorbierbar. Die Fettsäuren gehen deshalb auch mit den Gallensäuren Molekularverbindungen ein und werden dann als Choleinsäuren leicht resorbiert. Die Fettsäuren kommen also bereits in der Darmwand mit Phosphorsäure, Cholesterin und Cholein bzw. Äthanolamin in Verbindung und finden sich dann im Blut in Form von Phosphatiden Cholesterinestern und Seifen vor. Das Vorkommen von freien Fettsäuren im menschlichen Organismus wird von Pflüger bestritten. Bei den von mir bestimmten Gesamtfettsäuren handelt es sich also, wie aus der Methodik hervorgeht, um die gesamten Fettsäuren, die in dem im Serum enthaltenen Fett- und Lipoidkomplex gebunden und durch das Natriumäthylat in Freiheit gesetzt sind.

1.) Normalfälle

Vor der Belastung finden sich im Mittel 302 mg Fettsäuren (vgl. Tabelle 3) in 100 ccm Nüchternserum. In der Resorptionsperiode steigt die Konzentration um 28% an, und fällt dann soweit ab, dass der Mittelwert der zweiten und dritten Nüchternbestimmung um 6% tiefer liegt, als derjenige vor der Belastung. Dieser Kurvenverlauf ist typisch und deckt sich auch mit den von anderen Autoren gefundenen Werten.

2.) Lichen-ruber-Kranke

Der Konzentrationskurvenverlauf ist im wesentlichen derselbe, wie bei den Normalfällen. Die einzelnen Werte liegen jedoch wie beim Gesamtcholesterin höher, aber immer noch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Feigl gibt als normale Schwankungsbreite 250 — 450 bzw. 500 mg% an. Der Mittelwert von 460,40 mg% Fettsäuren (vgl. Tabelle 3) im Nüchternserum vor der Belastung ist also zwar hoch, aber immer noch physiologisch. Das Maximum nach der Belastung tritt bei meinen Kranken im Gegensatz zu meinen Normalfällen, wo es erst acht Stunden nach dem Probefrühstück erreicht wurde, schon nach vier Stunden auf. Das Maximum liegt 32% über dem Ausgangswert. Nach 24 Stunden unterschreitet der Mittelwert für die Gesamtfettsäuren den Ausgangswert um 14%. 48 Stunden nach dem Öl-Cholesterintrunk zeigt das Serum annähernd dieselbe Fettsäurenkonzentration, wie bei der ersten Nüchternbestimmung. Etwas Pathologisches ist in diesem Kurvenverlauf nicht zu sehen.

Schlussfolgerung:

Die blutanalytischen Untersuchungen haben also gezeigt, dass zunächst kein Anhaltspunkt dafür besteht, dass der Lichen ruber mit einer Störung des Lipoidstoffwechsels zusammenhängt. Ich bin mir jedoch wohl bewusst, dass das Zahlenmaterial zu klein ist um

eine solche Stoffwechselstörung mit Sicherheit ausschliessen zu können. Es wäre wohl möglich, dass sich bei Zugrundelegung eines grösseren Untersuchungsmaterials Abweichungen von den hier ermittelten Zahlen ergeben. Ausserdem wäre es notwendig auch die Phosphatide quantitativ zu erfassen, da sich eine Lipoidstoffwechselstörung auch in abnorm niederen Phosphatidwerten äussern kann.

Cholesterinausscheidung durch den Kot

Um zu sehen, ob bei den Lichen-ruber-Kranken eine Störung in der Cholesterinausscheidung durch den Darm besteht, machte ich vor und nach der Belastung einige Cholesterinbestimmungen im Stuhl. Es waren dies eigentlich nur Tastversuche, denn bei richtigen Cholesterinbilanzversuchen müssten sich die Stuhluntersuchungen über längere Zeit erstrecken. Bei der Cholesterin- und Koprosterinbestimmung im Fäces hatte man lange Zeit mit grossen methodischen Schwierigkeiten zu kämpfen. Thannhauser, v. Miller, Schaber und Moncorps mussten in langwierigen Arbeiten erst die Sterine von den Gallensäuren trennen, um dann das Cholesterin und Dihydrocholesterin isoliert fällen zu können. Am chemisch-physiologischen Laboratorium der hiesigen Klinik ist es gelungen mit der Cholesterinbestimmungsmethode nach Manke das Cholesterin ohne vorherige Trennung von den Gallensäuren im Kot zu bestimmen. Man extrahierte 500 mg Trockenstuhlpulver mit 300 ccm Bloor'scher Lösung 48 Stunden lang, füllte dann das Filtrat mit Bloor'scher Lösung auf 500 ccm auf und verfuhr dann genau so, wie bei der quantitativen Analyse im Serum. Das Cholesterin konnte jedoch nicht direkt mit Digitonin gefällt werden. Es wurde angenommen, dass dies an der starken Verdünnung der Cholesterinkonzen-

tration liegt und man setzte deshalb der Lösung eine genau bemessene und berechnete Menge Cholesterin zu und konnte erst auf diesem Umwege eine Fällung erreichen. Ich nehme an, dass diese Fällungsschwierigkeit dadurch verursacht wird, dass durch die lange Extraktion neben dem Fett- und Lipoidkomplex noch andere Stoffe in Lösung gehen, die die Fällung stören, denn durch beschleunigte Extraktion ist es mir gelungen diese Schwierigkeiten zu umgehen.

Methodisches

1.) Vorbehandlung

Der 24-Stundenkot vom Tage vor der Belastung und der durch Tierkohle abgegrenzte Kot der innerhalb 24 Stunden nach der Belastung anfiel, wurde sorgfältig gesammelt in Porzellangefässen im angewärmten Exhauster bis zur vollständigen Wasserfreiheit getrocknet, im Mörser pulverisiert, gut durchgemischt und gewogen. Die Trockenstuhlmenge war natürlich nicht immer gleich gross. Sie betrug durchschnittlich 20 g.

2.) Cholesterinbestimmung

Von diesem Trockenstuhlpulver werden 200 mg abgewogen und in einem Erlenmeyerkolben mit etwa 200 ccm Bloor'scher Lösung versetzt. Dieses Alkohol-Aethergemisch lässt man nun unter Absaugung der Dampfsphäre 5 — 10 Minuten sieden, filtriert die gelbe bzw. beim Belastungskot gelbgrüne Flüssigkeit, wäscht das Präzipitat mit etwa 100 ccm Bloor'scher Lösung nach und füllt das Filtrat wieder auf 200 ccm auf. Die Extraktion kann als vollständig angesehen werden, denn eine nochmalige Extraktion des Präzipitats ergibt nur mehr Spuren von Cholesterin. Die Weiterverarbeitung des Extraktionsgutes geht genau so vor sich, wie beim Serum, nur dass das Filtrat nicht ganz so weit eingeengt wird und etwas mehr Digitoninlösung zur Fällung notwendig ist. In kurzer Zeit fällt ein feiner kristalliner Niederschlag aus. Das so erhaltene Cholesterindigitonid ist silberglänzend und hat den charakteristischen Schmelzpunkt von 240 Grad Celsius.

Das Ergebnis der Cholesterinbestimmung im Stuhl ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

Cholesterinausscheidung im Stuhl für 20 g Trockenkot berechnet

	Vor der Belastung		Nach der Belastung	
Patienten	Chol. frei	Chol. ges.	Chol. frei	Chol. ges.
E. L.	0,46 g	0,64 g	0,64 g	*)
P. M.	0,40 g	0,80 g	0,50 g	1,10 g
B. J.	0,66 g	*)	1,00 g	1,30 g
W. J.	0,44 g	0,74 g	0,60 g	1,40 g
Gesunde	Chol. frei	Chol. ges.	Chol. frei	Chol. ges.
B. H.	0,40 g	0,70 g	0,80 g	1,10 g
W. X.	0,20 g	0,34 g	1,00 g	1,30 g

*) Diese Resultate gingen während der Analyse verloren.

Die Beschaffenheit der Stühle nach der Belastung war sowohl bei den Lichen-Kranken, als auch bei den Gesunden verschieden, teilweise wurden diarrhoische, teils Stühle von normaler Konsistenz beobachtet. Ölige, diarrhoische Stühle traten nur bei den gesunden und kranken Individuen auf, die keine besonders fettreiche Nahrung gewöhnt waren und die den Öl-Cholesterintrunk schon mit Ekel genommen haben.

Ein Unterschied im Steringehalt der Stühle vor der Belastung bei Gesunden und Kranken ist nicht vorhanden. Auch nach der Belastung ist die Sterinkonzentration im Stuhl bei beiden gleich. Die Cholesterinbilanz ist, wie aus der Tabelle ersichtlich, überall positiv. Schon nach 24 Stunden erscheinen von den 5 g oral verabreichten in Öl gelöstem Cholesterin durchschnittlich 12% im Stuhl.

Der Körper scheint also die Fähigkeit zu besitzen, ein Überangebot an Cholesterin schon in wenigen Tagen durch den Darm ausscheiden zu können, wie das auch aus den Bilanzversuchen von Thannhauser und Moncorps hervorgeht.

Irgendwelche Anormalitäten in der Cholesterinausscheidung durch den Darm sind also bei den Lichen-ruber-Kranken nicht nachzuweisen.

Histologischer Befund

Bei jedem Patienten wurde eine Probeexzision einiger Knötchen vorgenommen. Die exzidierten Papeln waren alle typisch, waren etwa stecknadelkopf- bis linsengross polygonal, derb, flach erhaben, rot bis rotviolett gefärbt, waren wachsartig glänzend, teilweise eingedellt und verschiedentlich mit einer leichten Schuppe bedeckt. Nach der Exzision wurden die Hautstücke in 10%iges Formalin gebracht und nach 24 Stunden mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Die 10—15 μ dicken Schnitte wurden mit Sudan III, mit Scharlachrot und mit Osmiumsäure in der üblichen Weise gefärbt.

Histologisch bieten alle untersuchten Lichen-ruber-Fälle das, dieser Krankheit eigentümliche Bild.

Das Stratum corneum ist etwas verbreitert, die Hornzellen sind grösstenteils kernlos. Das Stratum lucidum zeigt keine Besonderheiten. Das Stratum granulosum zeigt teilweise verschiedene Auszakungen, die hin und wieder bis in die Stachelzellenschicht hinabreichen. Die Körnerschicht war im allgemeinen meist unregelmässig verbreitert. Das Rete Malpighii weist in allen Fällen starke Verbreiterung auf. Die Stachelzellen sind an manchen Stellen etwas aufgequollen und vacuolisiert. Die Interspinalräume sind stellenweise durch Oedeme erweitert, in denen man reichlich Lymphozyten findet. Auch die Palisadenschicht erscheint aufgelockert, sodass die Corium-Epidermisgrenze verschwommen erscheint und guirlandenartigen

Verlauf zeigt. Das Statum papillare ist stark oedematös, die Papillen sind angeschwollen und ihre Capillaren sind stark dilatiert. Auch in der oedematösen Subpapillarschicht sind die Blutgefässe erweitert, vereinzelte Endothelzellen erscheinen etwas verschwommen und zeigen einen leicht rötlichen Schimmer. Es hat den Anschein, als ob sudanophile, amorphe Substanzen eingelagert sind. In den Talgdrüsen ist das Fett zu homogenen hellrot leuchtenden Klumpen angesammelt. Auch im Lumen der Gefässe findet man neben zahlreichen Lymphozyten vereinzelt Fetteinlagerungen. Wie aus den Untersuchungen von Carol-Amsterdam, Kreibich und Marchionini hervorgeht, finden sich diese Erscheinungen auch bei normaler Haut. Perivaskuläre Fettansammlungen, wie man sie z. B. bei Xanthomatosen findet, konnte ich in keinem Präparat feststellen.

Ich habe vermutet, dass ich wie bei der Psoriasis eine Ausscheidung von Lipoiden durch das Kapillarsystem der Haut und ein Einströmen dieser Substanzen in die Epidermis und ihre Speicherung in den Lichen-Knötchen finden werde. Dies ist also nicht der Fall und es liegt somit keine Störung im Lipoidgehalt der Haut der Lichen-ruber-Kranken vor.

Zusammenfassung

Jede der angeführten Theorien über die Ätiologie des Lichen ruber vermag einzelne Fälle dieser Erkrankung zu erklären, aber keine der Theorien hat allgemeine Gültigkeit.

Die Vermutung, dass man den Lichen ruber zu den Lipoidosen rechnen kann, hat sich nicht bestätigt. Weder die Cholesterin- und Fettsäurenbestimmung im Nüchternserum noch deren Bestimmung während der Belastung ergab Abweichungen von der Norm. Auch die Cholesterinausscheidung durch den Darm ist bei den Lichen-Kranken normal. Histologisch fanden sich keine Hinweise auf eine Störung im Lipoidstoffwechsel.

Ich glaube nicht, dass ein einziges schädigendes Agens einen Lichen ruber hervorrufen kann und halte diese Dermatose für ein polygenetisches Syndrom.

Es sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Professor Dr. Leo Ritter von Zumbusch für die Überlassung des Materials, Herrn Professor Dr. C. Moncorps für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates, sowie für die Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Literaturverzeichnis

Aknowbjan:	Derm. Wschr. Bd. 100, H. 17, 1935
Barreda:	Klin. Wschr. H. 8, 1934
Bezecny:	Arch. f. Derm. Bd. 170, 1935
Bürger:	Erg. inn. Med., Bd. 34, 1928
„	Handbuch d. allgem. Haematologie, 1933
„	Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1931
Bürger u. Grütz:	Arch. f. Derm., Bd. 166, H. 3, 1932
Bürger u. Habs:	Z. exper. Med., Bd. 56, 1927
„	Klin. Wschr., H. 45, 1927
Buschke u. Curth:	Derm. Wschr., Bd. 87, 1928
Carol-Amsterdam:	Derm. Wschr., Bd. 63, 1916
Ewen Ref.:	Zbl. f. Derm., Bd. 1, 1921
Feigl:	Biochem. Z., Bd. 88, 1918
Fuchs:	Inaug.-Diss., München 1935
Gainsborough:	Proc. roy. Soc. Med., Bd. 28, 1925
Galewsky:	Arch. f. Derm., Bd. 129, 1921
Gougerot u. Burnier:	Bull. Soc. franc. Dermat., Bd. 41, 1934
Grütz:	Arch. f. Derm., Bd. 170, 1934
Grütz u. Bürger:	Klin. Wschr., Bd. 1, 1933
Hueck u. Wacker:	Biochem. Z., Bd. 100, 1919
Jadassohn:	Festschr. f. Kaposi., 1900
Juliusberg u. Riecke:	Handbuch f. Haut- und Geschlechtskr. Bd. 7/2 1931
Jakob u. Helmbold:	Ref. Derm. Wschr., Bd. 97, 1933
Kaposi:	Arch. f. Dermat., Bd. 18, 1891
Kartamischew:	Derm. Wschr., Bd. 96, 1933
Krewer:	Inaug.-Diss. Berlin, 1932
Kogoj:	Bull. Soc. franc. Derm. Bd. 34, 1927
Lassar:	Dtsch. med. Wschr., H. 32, 1885
Lesser:	Lehrb. d. Haut- und Geschlechtskr.
Löffler:	Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1931
Manke:	Biochem. Z. 1931
Milbradt:	Derm. Wschr. Bd. 1, 1935

Mulzer u. Wolff: Lehrbuch d. Haut- und Geschlechtskr. 1917
Nishimura: Ref. Zbl. f. Haut- und Geschlechtskr. Bd. 41, 1932
Olin: Arb. a. d. Path. Inst. d. Uni. Helsingfors Bd. 7, 1933
Pautrier: Bull. Soc. franc. Derm., Bd. 40, 1933
Pessans-Juan-Negri: Ref. Zbl. f. Haut- und Geschlechtskr. Bd. 50, 1935
Schaaf: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskr. Bd. 35, 1930
Schaaf u. Obtulowicz: Arch., f. Derm. Bd. 173, 1935
Schaaf u. Werner: Arch. f. Derm. Bd. 162, 1930
Schütz: Arch. f. Derm. Bd. 91, 1908
Spitzer: Arch. f. Derm. Bd. 146, 1924
Thannhauser: Lehrbuch d. Stoffwechselkr. 1929
Thannhauser: Klin. Wschr. Bd. 13, 1934
Thannhauser, v. Miller, Schaber, Moncorps: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 14, 1923
Urbach: Handbuch d. Geschlechtskr. Bd. 12/2, 1932
Veiel: Arch. f. Derm. Bd. 93, 1908
Weiss, Spillmann, Rosenthal: Ref. Derm. Wschr., Bd. 100. 1935
Wirz: Derm. Wschr. Bd. 75, 1923
Wirz: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskr. Bd. 21, 1926
Zumbusch: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten 1932

Lebenslauf

Am 3. September 1912 wurde ich als Sohn des kgl. Bauführers Heinrich Bietendüfel und dessen Ehefrau Eleonore, geb. Ott, zu Oberammergau geboren. Ich besuchte die Volksschule zu Weilheim, trat 1923 an die Luitpold-Oberrealschule in München über, wo ich am 17. März 1932 die Reifeprüfung ablegte. Meine medizinische Studienzeit verbrachte ich in München und legte 1937 das medizinische Staatsexamen ab.